

Avaliação de fatores associados à duração do tratamento com a estimulação magnética transcraniana repetitiva na depressão

An evaluation of factors affecting duration of treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation for depression

Roni Broder Cohen¹, Felipe Fregni², Paulo Sergio Boggio³

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva em pacientes com depressão maior que se submeteram a esse tratamento durante o período de 2000 a 2006.

Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo com 204 pacientes, que se submeteram ao tratamento com a estimulação magnética transcraniana repetitiva, coletando os dados daqueles que tiveram remissão do quadro (definido como escore da HAM-D menor ou igual a 7). Os pacientes foram seguidos até seis meses após o tratamento. A duração média da remissão para essa coorte de pacientes foi 70,2 dias (\pm 58,4). **Resultados:** A única variável que foi associada com a duração da remissão no modelo de regressão linear foi o número de sessões com a estimulação magnética transcraniana repetitiva.

Conclusão: Nossos achados sugerem que, quanto maior o número de sessões, mais longa a duração dos efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva. Conseqüentemente, pesquisas futuras que investiguem os efeitos da estimulação magnética transcraniana de repetição precisam explorar essa variável para maximizar os efeitos terapêuticos dessa nova técnica de estimulação cerebral.

Descritores: Depressão/terapia; Estimulação encefálica profunda; Estimulação magnética transcraniana; Fatores de risco

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression who were submitted to this treatment during the period from 2000 to 2006.

Methods: A retrospective study with 204 patients who underwent treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation, collecting data from those who experienced remission (defined as a HDRS score equal to or lower than 7). The patients were followed for up to 6 months after treatment. Mean duration of remission for this cohort of patients was 70.2 (\pm 58.4) days. **Results:** The only variable associated with the duration of remission in the linear regression model was number

of repetitive transcranial magnetic stimulation sessions. **Conclusion:** Our findings suggest that the greater the number of sessions, the longer the duration of repetitive transcranial magnetic stimulation effects. Consequently, future research investigating the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation should explore this variable in order to maximize the therapeutic effects of this new brain stimulation technique.

Keywords: Depression/therapy; Deep brain stimulation; Transcranial magnetic stimulation; Risk factors

INTRODUÇÃO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi apresentada em 1985 por Anthony Barker et al.⁽¹⁾ e vem sendo investigada para tratamento de depressão desde meados da década de 1990⁽²⁾. Vários estudos já publicados avaliam a eficácia dessa terapia no tratamento de depressão maior. Meta-análises desses estudos sugerem que a EMT repetitiva (EMTr) ativa é eficaz na redução de depressão em comparação com um tratamento simulado de EMTr⁽³⁻⁶⁾.

Embora esses estudos tenham demonstrado que a ETMr induz melhora significativa dos sintomas depressivos, até agora investigaram apenas os efeitos da ETMr a curto prazo. Assim, a dúvida quanto à existência de efeitos de longa duração da ETMr continua sem resposta.

Por essa razão, realizamos um grande estudo retrospectivo com 204 pacientes que apresentaram remissão de sua depressão após o tratamento com ETMr. Neste estudo os pacientes foram acompanhados por até 180 dias após o final do tratamento com ETMs. Até onde sabemos, esse é o período de seguimento mais longo realizado com

Trabalho realizado no Centro Brasileiro de Estimulação Magnética Transcraniana – CBREMT, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Diretor do Centro Brasileiro de Estimulação Magnética Transcraniana – CBREMT, São Paulo (SP), Brasil.

² Pós-doutorado em Neurologia, Professor Harvard Medical School, Center for Noninvasive Brain Stimulation, Boston (MA), EUA.

³ Doutor em Psicologia, Professor e pesquisador no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, Universidade Presbiteriana Mackenzie – UPM, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Roni Broder Cohen – Rua Itambé, 341 – Casa 12 – Higienópolis – CEP 01239-001 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3255-7537 – e-mail: dr.broder@uol.com.br

Data de submissão: 14/5/2007 – Data de aceite: 8/11/2007

uma amostra de tamanho grande. Inicialmente, analisamos a duração da remissão e, a seguir, utilizamos outros modelos para analisar os fatores que se mostraram associados a uma duração maior de tempo de remissão. Este estudo incrementa os resultados de nossa análise anterior com o uso de modelos de sobrevida neste tamanho de amostra e que foram descritos em outra publicação.

OBJETIVO

Investigar os efeitos terapêuticos de ETMr em pacientes com depressão maior submetidos a tratamento com ETMr.

MÉTODOS

Participantes

Este estudo é uma análise retrospectiva de pacientes do Centro Brasileiro de Estimulação Magnética Transcraniana – CBrEMT – em tratamento com EMT para depressão, durante o período de 2000 a 2006. O diagnóstico de depressão maior foi feito usando os critérios do DSM-IV Distúrbios de eixo I (SCID) por um psiquiatra sênior experiente (R.B.C.). Embora o tratamento com EMTr tenha sido realizado com finalidade clínica, os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido acatando o uso de seus dados para publicação.

Este estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa local e nacional (SISNEP nº CAAE 0040.0.272.000-07).

Os dados gerais sobre remissão da depressão (conforme determinação por um escore igual ou menor a 7 na escala de Hamilton de avaliação de depressão – HDRS – com 17 itens) foram colhidos para cada paciente. Os escores de HDRS foram analisados na fase basal e após 10, 20, 30, 60, 120, 150 e 180 dias de tratamento. O tempo de remissão foi calculado desde a sessão em que a remissão foi obtida até a data de constatação da recidiva.

Para poder investigar os fatores de risco associados à recidiva, utilizamos um modelo de regressão linear (note-se que conduzimos uma análise de sobrevida com esses dados que é descrita em outra publicação). A vantagem de usar o método de regressão linear é que este método possui menos suposições e é mais fácil de interpretar. As seguintes variáveis foram registradas em nosso modelo: variáveis demográficas (idade, sexo); variáveis clínicas (escore HDRS basal, medicações, duração da depressão, número de episódios, uso anterior de ECT e refratariedade da depressão) e variáveis de EMTr (intensidade de EMTr dicotomizada como porcentagem menor ou igual a 100% ou maior que 100% do limiar motor, frequência de EMTr dicotomizada como alta [> 1 Hz] ou baixa [≤ 1 Hz] e número de sessões de EMTr). Os pacientes foram considerados refratários em caso de uso de mais de três antidepressivos, mais de três episódios

de depressão, duração do episódio atual maior que dois anos, ou tivessem sido submetidos a tratamento com ECT no passado.

As sessões de tratamento com EMTr foram feitas apenas em dias úteis. A EMT foi administrada usando uma bobina aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) (cinco centímetros anterior ao ponto motor que evoca potenciais motores evocados no músculo abdutor curto do polegar ou o primeiro músculo interósseo dorsal da mão direita). Duas estratégias de estimulação foram empregadas (CPF DL esquerda de alta frequência ou CPF DL direita de baixa frequência). Enfocamos a influência destas duas estratégias e a intensidade da EMTr em nosso modelo. Finalmente, o número de sessões de EMTr variou de 10 a 30 dias úteis consecutivos.

Nosso alvo foi modelar a relação entre esses preditores e a duração do tempo de remissão usando uma análise de regressão linear. Consideramos a variável dependente como de distribuição normal usando o teorema de limite central para amostras de tamanho grande, já que a nossa amostra continha 204 pacientes. Assim, o uso de regressão linear foi adequado, e a média e o desvio-padrão são relatados.

O primeiro passo do modelamento foi a seleção de co-variáveis. Realizamos uma análise univariada para cada um dos nossos preditores usando a regressão linear com apenas uma variável e obtivemos os valores para os coeficientes beta não ajustados e intervalos de confiança de 95%. Optamos por incluir no nosso processo de construção de modelo todas as variáveis com valor de $p < 0,1$ a fim de incluir potenciais fatores de confusão que não alcançassem o nível de significância de 0,05 na análise univariada.

Usamos um processo de seleção *forward* (com a opção de seleção *stepwise* – “passo a passo”) para a construção do nosso modelo. Essa metodologia é apropriada para eliminar termos colineares, mas corre o risco de excluir fatores de confusão não significativos. Para compensar essa dificuldade, examinamos o potencial efeito de confusão de cada uma das variáveis excluídas acrescentando-as individualmente ao modelo. A confusão foi definida por alterações de $\pm 10\%$ ou mais no coeficiente beta de qualquer variável do modelo de seleção *forward*. Os fatores de confusão foram incluídos no nosso modelo final.

Todos os valores de p descritos são bilaterais. A mediana e o desvio-padrão são apresentados, exceto quando há outra especificação. As análises estatísticas foram feitas com o sistema SAS para Windows, versão 9.13 (SAS Institute, Cary, N.C.).

RESULTADOS

Incluímos 204 participantes nessa análise. Quarenta e nove por cento dos pacientes eram homens (101 homens

e 103 mulheres) e a idade média era 43,3 (\pm 13,4) anos. O escore médio basal de HDRS foi 22,0 (\pm 4,3). Os pacientes haviam sofrido, em média, 2,2 (\pm 2,8) episódios anteriores de depressão e a duração média do episódio atual era 14,8 (\pm 15,9) meses. Por fim, 29% dos pacientes foram considerados refratários (60/145 pacientes) de acordo com nossos critérios, e 22 pacientes (10%) haviam recebido tratamento ECT.

Efeitos adversos foram relatados em 22 ocasiões, incluindo pesadelos (12 pacientes), cefaléia (5 pacientes), aumento da ansiedade (2 pacientes), sensação de formigamento (2 pacientes) e aumento da sonolência (1 paciente). Não houve nenhuma crise convulsiva ou qualquer outro evento adverso.

Medicações psicotrópicas estavam sendo usadas por 80% dos pacientes, incluindo benzodiazepínicos (BDZ) (51%), inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) (31,8%); novos antidepressivos com ação serotoninérgica e adrenérgica (venlafaxina, bupropiona, reboxetina, mirtazapina) (novo AD) (25,9%); neurolépticos (NEU) (18,1%); estabilizadores do humor (drogas antiepilépticas – AED) (13,3%); agentes tricíclicos (TCA) (12,7%); inibidores de MAO (6,7%); e lítio (LTM) (4,3%).

A duração média da remissão foi de 70,2 dias (\pm 58,4). Para selecionar as variáveis para a análise multivariada, realizamos uma análise univariada na qual calculamos a associação entre o tempo de remissão e cada variável usando um modelo de regressão linear. Selecionamos as variáveis com valor de $p < 0,1$ a fim de incluir potenciais fatores de confusão que não alcançassem o nível de significância de 0,05 na análise univariada. Esta análise univariada produziu apenas um preditor com associação significativa com o tempo de remissão: número de sessões ($p < 0,001$) (Tabela 1). Portanto, não prosseguimos com nossa seleção de modelo, já que houve apenas uma

variável que se mostrou significativa na análise univariada. Destacamos que o modelo com a variável número de sessões apresentou um coeficiente beta de 1,96, indicando que cada dia adicional de tratamento acrescentava, em média, dois dias de tempo de remissão.

DISCUSSÃO

Nossos achados revelaram que o número de sessões de EMTr se mostrou associado com uma longa duração de tempo de remissão segundo o procedimento de seleção de modelo. Finalmente, os efeitos adversos não foram frequentes e mostraram-se de intensidade leve neste estudo.

Um achado importante neste estudo é que o número de sessões de EMTr é um fator de risco para recidivas, de maneira que um número menor de sessões se correlaciona com uma chance maior de recidiva precoce. Outros estudos têm demonstrado uma relação entre a resposta ao antidepressivo e o número de sessões de EMTr. Em meta-análise anterior, Martin et al.⁽⁶⁾ mostraram que, enquanto cinco dias de estimulação ativa têm uma associação com um tamanho de efeitos pequeno e não significativo, 10 dias de estimulação têm associação com um tamanho significativo de efeitos e favorece o tratamento ativo. Ademais, estudos adicionais usando até 30 sessões de EMTr mostraram um efeito linear e cumulativo, de forma que os efeitos da EMTr aumentavam no decorrer do tempo⁽⁷⁻⁹⁾. Também é importante notar que, em nosso estudo, assim como em outras investigações que aplicaram EMTr por até 30 sessões de estimulação, a frequência e a gravidade dos efeitos adversos não aumentaram; todavia, esta questão ainda não foi avaliada de maneira sistemática.

Um ponto significativo é que as sessões de EMTr devem ser aplicadas consecutivamente. De fato, em um estudo anterior, Baumer et al.⁽¹⁰⁾ mostraram que, enquanto duas sessões de EMTr consecutivas do córtex motor em participantes hígidos causavam efeitos na excitabilidade do córtex que duravam por duas horas, quando a segunda sessão era realizada sete dias após a primeira, esses efeitos não eram observados⁽¹⁰⁾. Assim, sessões diárias consecutivas de EMTr podem induzir a memória nas redes estimuladas, resultando em um aumento da magnitude do efeito. Como foi sugerido, esse efeito pode ser semelhante aos fenômenos de potencialização de longo prazo (LTP) e depressão de longo prazo (LTD) que são observados em animais⁽¹¹⁾.

Uma questão importante no uso do tratamento com EMTr é a definição dos parâmetros de estimulação, particularmente a frequência e a intensidade da estimulação (o número de sessões já foi discutido acima). Mostramos que a frequência e a intensidade da estimulação não foram preditores do tempo de remissão. Estudos anteriores mostraram que esses dois fatores não

Tabela 1. Análise univariada

Variável	DF	Estimativa de parâmetro	Erro padrão	Valor de p
Idade	1	0.17	0.30	0.56
Sexo	1	5.82	8.18	0.47
HDRS inicial	1	0.75	0.95	0.43
Intensidade rTMS	1	10.79	10.20	0.29
Frequência rTMS	1	4.49	7.59	0.55
ISRS	1	-2.72	8.79	0.75
Novos AD	1	6.93	9.33	0.45
TCA	1	-12.04	12.27	0.32
Neurolépticos	1	-5.39	10.52	0.61
BDZ	1	11.82	8.15	0.15
Lítio	1	11.51	16.20	0.48
MAO	1	-10.03	19.97	0.61
AED	1	-2.47	11.92	0.83
Meds	1	8.02	10.31	0.43
TEC	1	-13.38	14.14	0.34
Número de sessões	1	1.96	0.46	< 0.001
Refratariedade	1	-11.46	8.96	0.20

HDRS = Escala de Hamilton de avaliação de depressão; ISRS = inibidores seletivos de recaptção da serotonina; Novos AD = novos antidepressivos com ação serotoninérgica e adrenérgica (ex.: reboxetina e mirtazapina); TCA = agentes tricíclicos; BDZ = benzodiazepínicos; MAO = inibidor de monoamina-oxidase; AED = drogas antiepilépticas; Meds = uso de psicotrópicos; TEC = tratamento eletroconvulsivo; Refratariedade = refratariedade à depressão, como definido em Métodos.

são preditores independentes da resposta antidepressiva. Em um estudo recente, Herrmann et al.⁽⁴⁾ analisaram se os parâmetros de estimulação poderiam prever os dados agrupados de desfechos de 33 estudos sobre o uso de EMTr para o tratamento de depressão. Não houve nenhum preditor significativo do tamanho do efeito. Os autores concluíram que, ou os parâmetros de estimulação não desempenham um papel significativo, ou o estudo não possuía um poder adequado para detectar preditores significativos. Em outra investigação feita por Fregni et al.⁽¹²⁾ os dados de seis diferentes estudos clínicos foram agrupados, e os autores demonstraram que estes dois parâmetros de estimulação – frequência e intensidade de estímulo – não são preditores significativos da resposta antidepressiva⁽¹²⁾. Salientamos que, em nosso estudo, a maioria das sessões de estimulação foi feita usando EMTr de baixa frequência, o que pode ter reduzido o poder desta análise. Entretanto, um estudo anterior que comparava a EMTr de frequência alta com frequência baixa para o tratamento de depressão não mostrou nenhuma diferença nos escores de redução da doença entre estas duas estratégias de estimulação⁽¹³⁾, embora o tempo de remissão não tenha sido comparado.

Enfim, embora a frequência de estimulação também não pareça ter associação significativa com os efeitos antidepressivos, estudos de EMTr usaram uma variação pequena (geralmente de 80% a 120% do limiar motor) de intensidades de estimulação. Portanto, é possível que intensidades fora desta faixa produzam resultados diferentes.

Finalmente, duas outras variáveis que não foram associadas com a duração da remissão devem ser discutidas – refratariedade e medicações. Apesar de já termos mostrado anteriormente que a refratariedade está relacionada a um efeito significativo sobre a resposta antidepressiva⁽¹²⁾ e que uma maior duração da doença também está relacionada à menor resposta antidepressiva⁽¹⁴⁾, depois de obtida a remissão, parece que, para a determinação da duração da remissão, não importa se o paciente era refratário anteriormente. Outra possível explicação é que o nosso método para determinar a refratariedade não captou toda a variância deste fator e, portanto, não pudemos demonstrar uma possível relação. Futuros estudos prospectivos devem explorar melhor esta questão.

Por final, mostramos que as medicações não têm associação com a duração da remissão. Porém, deve-se notar que as medicações foram mantidas constantes e não foram introduzidas após o tratamento com EMTr. Uma questão que ainda precisa ser determinada é se as medicações introduzidas após a remissão com EMTr influenciam na duração da remissão.

CONCLUSÃO

Este estudo é o primeiro a explorar os fatores associados com a duração da remissão em pacientes que receberam tratamento EMTr para depressão. Estudos posteriores devem explorar este tópico com mais profundidade e também investigar se o tratamento de manutenção pode manter os efeitos de EMTr por um período maior, de modo que desenvolva o EMTr como uma ferramenta clínica.

REFERÊNCIAS

1. Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7
2. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
3. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(1):73-103.
4. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1870-6.
5. Holtzheimer 3rd PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(4):149-69.
6. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003;182:480-91.
7. Avery DH, Holtzheimer 3rd PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):187-94.
8. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):88-94.
9. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57(2):162-6.
10. Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage*. 2003;20(1):550-60.
11. Chen SJ, Sweatt JD, Klann E. Enhanced phosphorylation of the postsynaptic protein kinase C substrate RC3/neurogranin during long-term potentiation. *Brain Res*. 1997;749(2):181-7.
12. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(6):641-54.
13. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):1002-8.
14. Holtzheimer 3rd PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*. 2004;19(1):24-30.